

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 10175865  
PUBLICATION DATE : 30-06-98

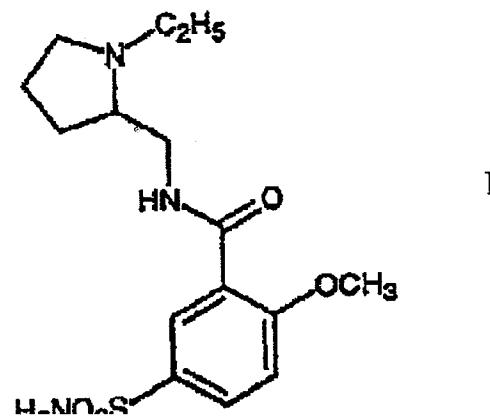
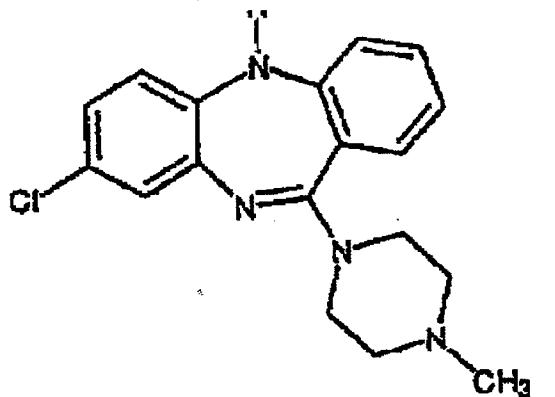
APPLICATION DATE : 11-12-96  
APPLICATION NUMBER : 08351879

APPLICANT : RIN TOWA;

INVENTOR : CHIN EISHUN;

INT.CL. : A61K 31/55 A61K 9/06 A61K 9/08  
A61K 31/40 // C07D207/09 C07D243/38

TITLE : FORMULATION HAVING  
INTRAOCULAR  
PRESSURE-RESISTANT ACTIVITY



ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject formulation capable of obtaining therapeutic effects for reducing intraocular pressures of animals and applying to patients for whom other antipsychotic agents are ineffective in addition to little adverse effects by bringing the formulation to contain clozapine as a main ingredient.

SOLUTION: This formulation having intraocular pressure-resistant activity contains necessary formulating agents and clozapine of formula I, preferably sulpiride of formula II. A solution for eyes is prepared e.g. by dissolving clozapine in 0.9% sodium chloride solution, mixing sulpiride with propylene glycol, adjusting pH to 7.4 by using an alkaline inorganic acid such as Na2HPO4 and adding a stabilizer such as hydroxypropyl β-cyclodextrin or adding a stabilizer after emulsifying the solution.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

## © EPODOC / EPO

PN - JP10175865 A 19980630  
 TI - FORMULATION HAVING INTRAOULAR PRESSURE-RESISTANT ACTIVITY  
 AB - PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject formulation capable of obtaining therapeutic effects for reducing intraocular pressures of animals and applying to patients for whom other antipsychotic agents are ineffective in addition to little adverse effects by bringing the formulation to contain clozapine as a main ingredient. SOLUTION: This formulation having intraocular pressure-resistant activity contains necessary formulating agents and clozapine of formula I, preferably sulpiride of formula II. A solution for eyes is prepared e.g. by dissolving clozapine in 0.9% sodium chloride solution, mixing sulpiride with propylene glycol, adjusting pH to 7.4 by using an alkaline inorganic acid such as Na2HPO4 and adding a stabilizer such as hydroxypropyl & beta -cyclodextrin or adding a stabilizer after emulsifying the solution.  
 FI - A61K31/40; A61K31/55+ABL; A61K9/06&V; A61K9/08&V; A61P27/02; C07D207/09; C07D243/38  
 FT - 4C069/AA07; 4C069/BA01; 4C069/BB38; 4C076/AA07; 4C076/AA12; 4C076/BB24; 4C076/CC10; 4C076/DD22D; 4C076/DD23D; 4C076/DD24D; 4C076/DD26D; 4C076/DD26Z; 4C076/DD37R; 4C076/DD38; 4C076/EE33Q; 4C076/EE39Q; 4C076/FF14; 4C076/FF17; 4C076/FF36; 4C076/FF57; 4C076/FF61; 4C076/FF63; 4C076/FF70; 4C086/AA01; 4C086/AA02; 4C086/BC07; 4C086/DA28; 4C086/HA02; 4C086/HA19; 4C086/MA01; 4C086/MA02; 4C086/MA03; 4C086/MA04; 4C086/MA05; 4C086/MA17; 4C086/MA28; 4C086/NA14; 4C086/ZA33; 4C086/ZC61  
 ○ - RIN TOWA  
 ○ - RIN TOWA; CHIN EISHUN  
 AP - JP19960351879 19961211  
 PR - JP19960351879 19961211  
 DT - I

## © WPI / Thomson

AN - 1997-480690 [45]  
 TI - Medicaments for treating glaucoma - containing clozapine or sulpiride  
 AB - The following are claimed: (1) anti-glaucoma compositions containing clozapine (I) or sulpiride (II); (2) compositions that can decrease intraocular pressure (IOP), containing (I) or (II); and (3) compositions that can increase retinal blood flow, containing (I) or (II).  
 - USE :  
 (I) and (II) are used for treating glaucoma or "parcipation of retinopathy".  
 IW - MEDICAMENT TREAT GLAUCOMA CONTAIN SULPIRIDE  
 PN - AU7024596 A 19970911 DW199745  
 US5744468 A 19980428 DW199824  
 JP10175865 A 19980630 DW199836  
 TW419371 A 20010121 DW200138  
 ○ - A61K31/40  
 ICAI - A61K31/40; A61K31/495; A61K31/55; A61K31/5513; A61K9/06; A61K9/08; A61P27/02; C07D207/09; C07D243/38  
 ICCI - A61K31/40; A61K31/495; A61K31/55; A61K31/551; A61K9/06; A61K9/08; A61P27/00; C07D207/00; C07D243/00  
 MC - B06-D16 B07-D03 B14-N03  
 DC - B02 B03  
 PA - (LINT-I) LIN T  
 IN - CHEN I; CHIN E; LIN T; RIN T  
 AP - AU19960070245 19961016; TW19960102819 19960308; US19960736010 19961023; JP19960351879 19961211  
 PR - TW19960102819 19960308; US19960736010 19961023; JP19960351879 19961211

**Disclaimer:**

This English translation is produced by machine translation and may contain errors. The JPO, the INPI, and those who drafted this document in the original language are not responsible for the result of the translation.

**Notes:**

1. Untranslatable words are replaced with asterisks (\*\*\*\*).
2. Texts in the figures are not translated and shown as it is.

Translated: 21:19:12 JST 04/16/2009

Dictionary: Last updated 04/14/2009 / Priority:

---

## CLAIM + DETAILED DESCRIPTION

---

### [Claim(s)]

[Claim 1]An anti-glaucoma drug study tablet containing a required diluent base and main-ingredients clozapine.

[Claim 2]An anti-glaucoma drug study tablet containing a required diluent base and main-ingredients SURUPIRIDO.

[Claim 3]The anti-glaucoma drug study tablet according to claim 1 which adjusted pH with phosphate buffer solution and was prepared in ointment for eyes, and solution for eyes.

[Claim 4]A pharmacological tablet with an animal intraocular pressure fall operation containing a required diluent base and main-ingredients clozapine.

[Claim 5]A pharmacological tablet with an animal intraocular pressure fall operation containing a required diluent base and main-ingredients SURUPIRIDO.

[Claim 6]A pharmacological tablet with an increase operation in a retina blood flow containing a required diluent base and main-ingredients clozapine.

[Claim 7]A pharmacological tablet with an increase operation in a retina blood flow containing a required diluent base and main-ingredients SURUPIRIDO.

---

### [Detailed Description of the Invention]

#### [0001]

[Field of the Invention]This invention presents the moral depressant clozapine (clozapine) or SURUPIRIDO (sulpiride), and the new tablet for anti-glaucoma eyes containing a required diluent base. This invention shows preparing these medicines as a tablet for eyes for the first time, and having the effect medical treatment of an animal intraocular pressure (IOP) fall.

#### [0002]

[Description of the Prior Art]In the experiment which used the rabbit in 1989, the moral depressant had dopamine receptor antagonism, and George C.Y. dropped intraocular pressure (IOP), and discovered that the blood flow of the retina, a choroid coat, the iris, and a ciliary body increased. Malzer H.Y. will be Schizophrenia Bull. 17th volume 263-309 in 1991. In the page, it is said that a moral depressant can be divided roughly into two kinds. One is a type moral depressant and it has side effects of indecency and tardive motility disturbance of parkinsonian syndrome. Another is a non-type moral depressant and does not induce the above-mentioned side effects. A moral depressant usually belongs to a dopamine receptor antagonist.

[0003]Drugs in 1979 -- the example which uses un-alternative beta epinephrine receptor L-timolol for glaucomatous medical treatment is stated to 38-55 pages of volume [ 17th ]. For this reason, a second type antagonist falls intraocular pressure and is considered to be useful by glaucomatous medical treatment. On the other hand, it is Inv. Ophthalmol.Vis. Sci. in 1986. It is reported to 1713-1719 pages of volume [ 27th ] that L-timolol is invalid for a retina disease. For this reason, many researchers are continuing studying a still newer anti-glaucoma drug agent.

[0004]In recent years, many dopamine receptors are discovered by molecular cloning art. Sibley

D.R. and others has separated D1A, DIB, D2A, D2B, D3, D4, and D5 type from the dopamine receptor in 1992 (refer to Sci. Trends Pharmac. 61-69 pages of volume [ 13th ]).

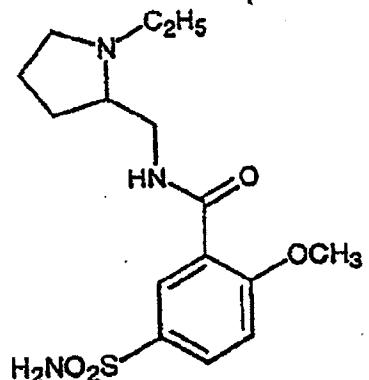
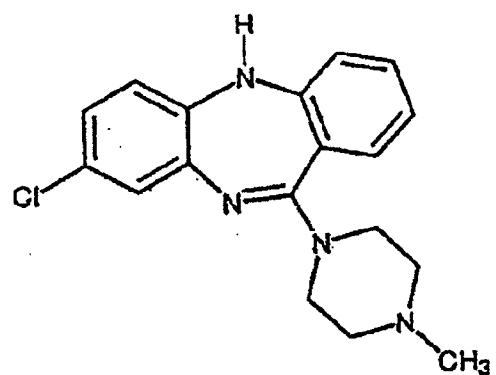
[0005]the clozapine which is a non-type moral depressant every day, respectively -- 30mg /and SURUPIRIDO 100mg/kg kg -- a male -- oui, when it continued medicating a star rat and having been observed over a long period of time, it was accepted that the medicine concerned has an effect of pulling up the mRNA content in dopamine D3 receptor. Although clozapine increases the mRNA content in dopamine D3 receptor moderately, [ clozapine ] An effect was not looked at for \*\*\*\* by dopamine synthetase, such as mRNA content in a D1A receptor and D2 receptor, fragrance amino acid decarboxylase, and tyrosine hydroxylase. Relatively, it is SURUPIRIDO every day. When 100mg/kg was prescribed for the patient, the phenomenon in which the mRNA code in dopamine D3 receptor increased was seen. However, it was not discovered irrespective of clozapine and SURUPIRIDO by the present that a non-type moral depressant has D3 dopamine-antagonism operation, and it is effective in dropping intraocular pressure.

〔0006〕

[Problem to be solved by the invention] This invention presents a new anti-glaucoma drug thing. It is known that clozapine and SURUPIRIDO belong to D3 dopamine-antagonism agent as shown in the formula 1 and the formula 2. In this invention, they are prepared in the first solution for eyes to have a curative effect of an animal intraocular pressure fall. Neuropharmacology 32nd volume 901-907 in 1993, Paul R. backlands, In a page, it is reported that it originates in the curative effect of a moral depressant raising the mRNA content in dopamine D3 receptor. At present, there are not only few side effects, but clozapine is regarded as the ideal non-type moral depressant, and other moral depressants can use it for the invalid patient.

[0007]

[Chemical formula 1]



### 式1：クロザピンの構造式

### 式2：スルピリドの構造式

[0008]

[Means for solving problem]The main purposes of this invention are to show a certain thing for the new effect of a medicine of providing moral depressant clozapine or SURUPIRIDO, and the new tablet for anti-glaucoma eyes containing a required diluent base, and dropping the intraocular pressure (IOP) of a mammal to clozapine and SURUPIRIDO in addition to moral control activity. Especially clozapine is a medicine important for a retina disease. Although clozapine and SURUPIRIDO belong to a non-type moral depressant, it has the intraocular pressure fall activity of a mammal. The effect that high-concentration SURUPIRIDO of 20% also shows an effect similar to clozapine, and raises the mRNA content in dopamine D3 receptor in a

cell compared with clozapine is milder. For this reason, it is thought that dopamine D3 receptor has an eye system and a relation. Clozapine not only reduces intraocular pressure, but having the vasodilatation effect is proved from the experimental result. It has the capability for clozapine to increase a blood flow from this activity, and it is shown that it is an important medicine which treats a retina disease.

[0009]

[Mode for carrying out the invention]

I. Show the new tablet for anti-glaucoma eyes containing moral depressant clozapine, SURUPIRIDO, and a required diluent base in preparing method this invention of a tablet. Clozapine and SURUPIRIDO can add various buffer solution, a diluent, lubricant, stabilizer, an adhesive, etc. for medical treatment, adjust pH with alkaline inorganic acid, and produce the ointment for eyes, and the solution for eyes.

[0010]Preparing the clozapine and SURUPIRIDO of this invention to tablets for eyes, such as ointment for eyes, and solution for eyes, the tablet for clozapine eyes which carried out emulsification processing has the completely same animal intraocular pressure fall operation as the tablet for eyes of the same ingredient by which emulsification processing is not carried out. The animal to apply is mainly made into the mammals and a given dose is adjusted according to condition. Usually, they may be 1-3 drops and 3 times per day each time.

[0011]Manufacture of the common solution for eyes of clozapine melts clozapine in 0.9% of sodium chloride solution first. SURUPIRIDO is mixed with propylene glycol (PEG), adjusts pH with inorganic acid, and after adding stabilizer or emulsifying, it adds stabilizer. This invention is an anti-glaucoma pharmacological thing tablet containing clozapine and SURUPIRIDO, and can be prepared if needed to the ointment tablet for the solution for eyes, or eyes aiming at glaucoma medical treatment. the solution for eyes is sodium chloride, boric acid, alkaline inorganic acid, sodium sulfate, etc. — etc. — it is considered as the phosphoric acid buffer solution which was used as tension solution or was set to pH 7.4 with alkaline inorganic acid. The alkaline inorganic acid to be used is made into  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  and  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ . Stabilizer or a bacillus depressant can also be added at the time of necessity. Hydroxy propyl and beta-cyclo Dixie TORIN, and carboxymethyl-cellulose can be used for stabilizer, and KURORU butanol can be used for a bacillus depressant. The base adopted in the ointment tablet for eyes uses the vaseline, the mineral oil, and anhydrous mutton tallow which do not give a stimulus to an eye.

[0012]II. The method which Bareilly P. reported to Ophthalmic Res.13 volume 72-79 page in 1981 is used for the experimental method of the intraocular pressure fall activity intraocular pressure fall activity of pharmacologic activity and clozapine, and SURUPIRIDO. 20% of low tension physiological saline is injected into the ear vein of a rabbit (NYUJI land albino rabbit) for 10 minutes the speed for 1-ml/with an infusion pump. In [ which trickled 0.5 % alcaine into both eyes ] 1 minute, the solution for 0.5 % clozapine eyes of 50microl and the solution for control group eyes of 50microl are poured in slowly, respectively.

[0013]The intraocular pressure of both eyes is measured by Tono-Pen XL Tonometer (Mentor, Norwell, MA). Measurement is performed 1 time respectively in 10 minutes after an experiment start, 20 minutes, 40 minutes, 60 minutes, and 80 minutes for front [ experiment ] 30 minutes, and 10 minutes at the time of an experiment start. This measuring method is repeated every 30 minutes after that. Solution 50mul for 0.5 % clozapine eyes and solution 50mul for 20% SURUPIRIDO eyes which were emulsified are changed and medicated with the movement-by-external-forces thing group, and it repeats the above-mentioned experiment. The obtained intraocular pressure recovery curve moves to the right, and is low compared with control solution, and it is shown that this has intraocular pressure fall activity in the medicine concerned.

[0014][Result] Intraocular pressure is an important glaucomatous factor and the medicine with intraocular pressure fall activity can be applied to glaucomatous medical treatment. As for 0.5 % clozapine solution, compared with control solution, rabbit intraocular pressure fall time is controlled more as shown in drawing 1.

[0015]It becomes quiet [ an intraocular pressure fall reaction ] more [ the clozapine solution of 0.25% and 0.1 % ] as shown in drawing 2 and drawing 3. Although an intraocular pressure fall

reaction with remarkable SURUPIRIDO was not seen, when concentration was pulled up to 20%, the remarkable intraocular pressure fall reaction appeared as shown in drawing 4.

[0016]– The guinea pig of 350–400 g of measurement body piles of the vasodilatation effect is made to faint, take out a breast main driving pulse and the adhesion organization of relation, cut the arcuate portion of the main driving pulse concerned, put in in a physiological saline immediately and cut in length of 2–4 mm. The section of the main driving pulse concerned is covered over the parallel hook with 1g tension, and it puts into the organic tub which filled 10 ml of physiological salines. The physiological saline in a tub is composed from sodium chloride 112mM, potassium chloride 5.0mM, magnesium sulfate 1.2mM, sodium bicarbonate 25mM, phosphoric acid 2 hydrogen potassium 1.0mM, calcium chloride 1.25mM, and grape sugar 11.5mM. The temperature of an organic tub is maintained at 37 \*\*, and is filled with oxygen and 5% carbon dioxide 95%.

[0017]Let power shown in a substitution machine (transducer) be the tension of a main driving pulse section. All the equipment is attached to the physiological saline before the experiment for 1 hour. First, measurement to anti-alpha adrenaline action is performed. That is, the contraction relaxation by clozapine is measured in the greatest muscle contraction operation that phenyl EFIRIN (phenylephrine) of  $10^{-6}$ M brings about.

[0018]1969 year Br.J.Pharmacol.36 volume [ ], good hula INDO and others, -- 549–560 page -- high concentration K<sup>+</sup> -- un--- polarization (depolarizing) -- it is reported that contraction of the main driving pulse was caused with the solution carried out. high concentration K<sup>+</sup> -- un--- polarization -- composition of solution is sodium chloride 17mM, potassium chloride 100mM, phosphoric acid 2 hydrogen potassium 1.0mM, calcium chloride 1.25mM, sodium bicarbonate 25mM, magnesium sulfate 1.2mM, and grape sugar 11.5mM. high concentration K<sup>+</sup> -- un--- polarization -- clozapine is put into the organic tub in the state where it contracted to the maximum with solution, and reduction of the contraction operation is measured.

[0019][Result] The concentration of clozapine follows the measurement result of the vasodilatation effect on increasing, and it shows that the contraction which phenyl EFIRIN induced can be controlled effectively as it is shown in drawing 5. IC50 value of clozapine is estimated at  $2 \times 10^{-8}$ M. clozapine -- further -- high concentration K<sup>+</sup> -- un--- polarization -- the contraction which solution induced could also be controlled and the accumulation contraction effect of magnesium indecement is inhibited. IC50 value shows that clozapine has controlled the contraction which phenyl EFIRIN induced as shown in drawing 6.

[0020]– the experiment model of the increase in the increase eyeball blood flow in an eyeball blood flow by clozapine -- Chiou, G.C.Y. and others -- 1993 J. Ocular Pharmacol. the 9 -- adopt the method reported to the volume 179 –185 page. Weight 2.5 – New Zealand kind White Rabbit of 3.0 kg are chosen, it anesthetizes by injecting 35mg [/kg] ketamine and 5mg [/kg] KISHIRAJIN into muscles, and, 1 hour after, anesthesia is maintained in a half quantity. A catheter is put into the left ventricle from a right carotid artery, and colored particulates (Colored microspheres and 15 micrometers in diameter) are injected, and a crotch artery is also intubated, and blood is collected. 0.1 giving an intravenous drip injection to an eye locally in % and 0.25% of clozapine solution, or a solvent -- the rabbit eyeball blood flow of high intraocular pressure -- the time of a start -- a part for 30 minutes, 60 minutes, and 120 -- after -- measure by colored particulates, respectively. 1 minute after pouring in colored particulates in each measurement, a blood sample is extracted from a crotch artery and it is considered as a reference value. Blood samples are collected in the test tube containing heparin, and record volume. After injecting the last colored particulates and collecting the last blood samples, the retina of the eyeball, a choroid coat, the iris, and a ciliary body are observed at the sacrifice of an animal.

[0021]U.S. E-Z Trac provides the processing process of a specimen, and the calculation method of colored particulates. It puts into small centrifuge tube (microfuge tube), and a tissue specimen is an organization. (blood) The digestive reagent I is added. A cork is strongly heated at 95 \*\* in 15 minutes in total, and it shakes for 30 seconds by vibrator. Heating and shake are repeated until a tissue specimen dissolves completely also after that. It is an organization (blood) when

still hot in an organization. The digestive reagent II is added, and it covers again, and shakes. It centrifuges after that and colored particulates are settled at a bottom. Remove supernatant liquid, a pellet is made again suspended into an exact quantity of a colored particulate Measurement Division reagent, and the colored particulate number of a color which is different with a blood counter is calculated.

[0022] After putting a blood cell dissolution reagent into a blood sample, it shakes and applies to centrifugal separation for 30 minutes with low revolving speed, and supernatant liquid is removed, and it is an organization. (blood) The digestive reagent I is added, it processes by the same method as the above-mentioned tissue specimen measurement after that, and a colored particulate number is calculated. The blood flow of any organizations in specific time is calculated with the following equations.

$Qm = (Cm \times Qr) / CrQm$ : As for the blood flow of an organization, and a unit, the flow velocity of the colored particulate total  $Qr$ :blood sample per  $ml/minute$  [ $/mg$ ] organization  $Cm$ : $1-mg$  organization and a unit are the colored particulate totals of mul / part  $Cr$ :reference blood sample. [0023][Result] As for the blood flow in the retina of an eyeball, a choroid coat, the iris, and a ciliary body, in a part for 30 minutes – 180, the increase phenomenon of the significant eyeball blood flow was seen irrespective of the clozapine concentration of 0.5 % 0.1 % and 0.25% as shown in Table 1.

[0024]

[Table 1]

クロザピンによる眼球血流増加

組織	グループ	血流 ( $\mu l/分/mg組織$ )				
		0分	30分	60分	120分	180分
虹	C	0.61±0.01	0.54±0.01	0.57±0.02	0.50±0.05	0.52±0.07
	0.1%	0.59±0.03	0.67±0.02*	0.98±0.08	0.77±0.05	0.56±0.04*
	0.25%	0.57±0.02	0.72±0.02	1.11±0.08*	1.46±0.13*	0.72±0.05*
毛様体	C	0.60±0.01	0.48±0.02	0.50±0.01	0.44±0.03	0.45±0.04
	0.1%	0.59±0.02	0.67±0.04	1.27±0.02	0.91±0.10	0.52±0.01*
	0.25%	0.58±0.01	0.71±0.02*	1.27±0.04*	1.37±0.06*	0.77±0.01*
網膜	C	0.058±0.002	0.050±0.002	0.052±0.001	0.050±0.002	0.051±0.001
	0.1%	0.056±0.001	0.060±0.002	0.078±0.004	0.059±0.001	0.049±0.002
	0.25%	0.060±0.002	0.065±0.005*	0.152±0.010*	0.075±0.014*	0.058±0.002*
脈絡膜	C	3.22±0.07	3.41±0.09	3.16±0.11	3.14±0.11	2.16±0.10
	0.1%	3.15±0.02	4.18±0.36	4.90±0.33	3.16±0.09	2.14±0.03
	0.25%	3.10±0.01	4.98±0.25*	6.04±0.19*	4.41±0.31*	2.70±0.13*

(注) C : コントロール群。

[0025]

[Working example]

[Work example 1]

0.5 Solution 0.5 % clozapine for % clozapine eyes, 0.9 % sodium chloride, After mixing uniformly rare phosphoric acid hydrogen disodium solution, a 2.5 % HIRODOKI Cipro pill, beta-cyclo Dixie TORIN, and the carboxymethyl cellulose above-mentioned ingredient, filtration and sterilization are performed and the solution for eyes is prepared. The solution for eyes concerned showed the quiet rabbit intraocular pressure (IOP) fall reaction. And in a part for 30 – 180, the significant increase in an eyeball blood flow was seen.

[A work example 2]

After mixing uniformly 20% of solution SURUPIRIDO for 20% SURUPIRIDO eyes, and propylene glycol (20%), and the 0.9 % sodium chloride above-mentioned ingredient, filtration and sterilization are performed and solution for eyes is prepared.

[0026][A work example 3]

After mixing uniformly 0.25% of solution clozapine for 0.25% clozapine eyes, 0.9 % sodium chloride, and the dilute-hydrochloric-acid above-mentioned ingredient, filtration and sterilization are performed and solution for eyes is prepared. The solution for eyes concerned showed a still quieter rabbit intraocular pressure (IOP) fall reaction.

[A work example 4]

0.1 Perform filtration and sterilization and prepare solution for eyes, after mixing uniformly solution 0.1 % clozapine for % clozapine eyes, 0.9 % sodium chloride, and the dilute-hydrochloric-acid above-mentioned ingredient. The solution for eyes concerned showed a still quieter rabbit intraocular pressure (IOP) fall reaction.

[0027]

[Effect of the Invention]In this invention, clozapine or SURUPIRIDO, and the new tablet for anti-glaucoma eyes containing a required diluent base were shown, the tablet for eyes was prepared for the first time in this invention, and the curative effect of reducing animal intraocular pressure was acquired. Side effects can use it for the invalid patient with other moral depressants, and there are not only, but can reveal the validity. [ few ]

---

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-175865

(43)公開日 平成10年(1998)6月30日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>  
A 61 K 31/55  
9/06  
9/08  
31/40  
// C 07 D 207/09

識別記号  
ABL

F I  
A 61 K 31/55  
9/06  
9/08  
31/40

ABL  
V  
V

C 07 D 207/09

審査請求 有 請求項の数 7 F D (全 7 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平8-351879

(22)出願日

平成8年(1996)12月11日

(71)出願人 597002162

林 東和  
台灣台北市復興南路1段200号7樓之1

(72)発明者 林 東和

台灣台北市復興南路1段200号7樓之1

(72)発明者 陳 英俊

台灣高雄市光華一路148巷之95号10樓

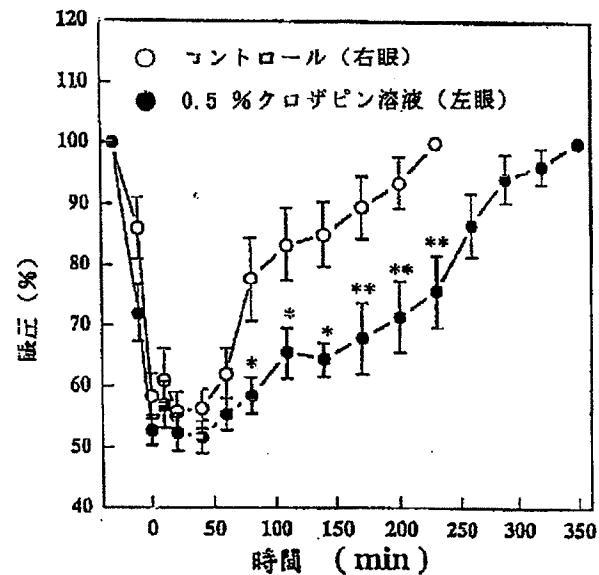
(74)代理人 弁理士 林 宏 (外2名)

(54)【発明の名称】 抗眼圧活性製剤

(57)【要約】

【課題】 新たな抗緑内障眼用製剤を提示し、且つ動物眼圧低下の効果治療を有することを示す。

【解決手段】 精神抑制剤であるクロザピン (clozapine) またはスルピリド (sulpiride)、および必要な賦形剤を含む新たな抗緑内障眼用製剤を用いて、哺乳動物の眼圧を下げ、且つクロザピンおよびスルピリドには精神抑制活性以外に哺乳動物の眼圧を下げるという新しい薬効があることを示す。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】必要な賦形剤および主成分クロザピンを含む抗緑内障薬学的製剤。

【請求項2】必要な賦形剤および主成分スルピリドを含む抗緑内障薬学的製剤。

【請求項3】磷酸塩類緩衝液でpHを調整し、眼用軟膏、眼用溶液に調製した請求項1に記載の抗緑内障薬学的製剤。

【請求項4】必要な賦形剤および主成分クロザピンを含む動物眼圧低下作用を持つ薬学的製剤。

【請求項5】必要な賦形剤および主成分スルピリドを含む動物眼圧低下作用を持つ薬学的製剤。

【請求項6】必要な賦形剤および主成分クロザピンを含む網膜血流増加作用を持つ薬学的製剤。

【請求項7】必要な賦形剤および主成分スルピリドを含む網膜血流増加作用を持つ薬学的製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、精神抑制剤クロザピン(clozapine) またはスルピリド(sulpiride)、および必要な賦形剤を含む新たな抗緑内障眼用製剤を提示する。本発明では初めてこれらの薬剤を眼用製剤として調製し、且つ動物眼圧(IOP)低下の効果治療を有することを示す。

## 【0002】

【従来の技術】ジョージ. C. Y. は、1989年にウサギを用いた実験において、精神抑制剤がドーパミン・レセプター拮抗作用を持ち、且つ眼圧(IOP)を下げ、網膜、脈絡膜、虹彩、毛様体の血流が増加することを発見した。メルツァー H. Y. は、1991年に Schizophrenia Bull. 第17巻 263~309 頁において、精神抑制剤は2種類に大別することができるとしている。1つは典型精神抑制剤で、パーキンソン症候群の誘発と遅発性運動障害という副作用を持つ。もう1つは非典型精神抑制剤で、上記の副作用を誘発しない。精神抑制剤は通常ドーパミン・レセプター拮抗剤に属する。

【0003】1979年のDrugs 第17巻38~55頁には、非選択的βエピネフリン・レセプター L-timololを緑内障の治療に使用した例が述べられている。このため、乙型拮抗剤は眼圧を低下し、緑内障の治療に有用であると考えられている。一方、1986年のInv. Ophthalmol.

Vis. Sci. 第27巻1713~1719頁には、L-timolol は網膜疾患に無効と報告されており、このため、多くの研究者はさらに新しい抗緑内障薬剤を研究し続けている。

【0004】近年、多くのドーパミン・レセプターが分子クローニング技術により発見されている。1992年には、シブレイ D. R. らがドーパミン・レセプターから D1A, D1B, D2A, D2B, D3, D4 および D5 タイプを分離している (Sci. Trends Pharmac. 第13巻61~69頁参照)。

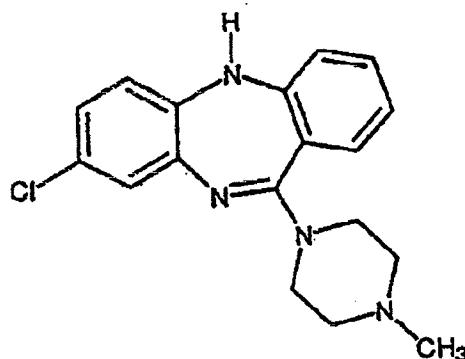
【0005】毎日それぞれ非典型精神抑制剤であるクロザピンを30mg/kg、スルピリド 100mg/kg を雄のウイスターラットに投与しつづけ、長期観察したところ、当該薬物にドーパミンD3レセプター内のmRNA含有量を引き上げる効果があることが認められた。クロザピンは、適度にドーパミンD3レセプター内のmRNA含有量を増やすが、D1AレセプターおよびD2レセプター内のmRNA含有量、芳香性アミノ酸デカルボキシラーゼおよびチロシン・ハイドロキシラーゼなどのドーパミン合成酵素には、顕著な効果が見られなかった。相対的に、毎日スルピリドを 100mg/kg 投与した場合、ドーパミンD3レセプター内のmRNAコードが増加するという現象が見られた。しかし、現在までに、クロザピン、スルピリドにかかわらず、非典型精神抑制剤にD3ドーパミン拮抗作用があり、眼圧を下げる効果があるということは発見されていなかった。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、新しい抗緑内障薬物を提示する。式1および式2に示す通り、クロザピンとスルピリドはD3ドーパミン拮抗剤に属することが知られている。本発明ではそれらを初めて動物眼圧低下の治療効果を持つ眼用溶液に調製する。ポウル R. バックランドらは1993年のNeuropharmacology 第32巻 901~907 頁において、精神抑制剤の治療効果はドーパミンD3レセプター内のmRNA含有量を高めることに起因すると報告している。現在のところ、クロザピンは理想的な非典型精神抑制剤と目されており、副作用が少ないだけでなく、その他の精神抑制剤が無効であった患者にも使用できる。

## 【0007】

## 【化1】



式1：クロザピンの構造式

## 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明の主な目的は、精神抑制剤クロザピンまたはスルピリド、および必要な賦形剤を含む新たな抗緑内障眼用製剤を提供し、且つクロザピンおよびスルピリドに精神抑制活性以外に哺乳動物の眼圧(IOP)を下げるという新しい薬効をあることを示すことである。とくに、クロザピンは網膜疾患にとって重要な薬物である。クロザピンおよびスルピリドは非典型精神抑制剤に属するが、哺乳動物の眼圧低下活性を有している。20%という高濃度のスルピリドもクロザピンに類似の効果を示し、クロザピンに比べて細胞においてドーパミンD<sub>3</sub>レセプター内のmRNA含有量を高める効果がより温和である。このため、ドーパミンD<sub>3</sub>レセプターは眼系統と関係にあるものと考えられる。実験結果から、クロザピンは眼圧を低下させるだけでなく、血管拡張効果を有することが証明されている。この活性からクロザピンが血流を増加する能力を持ち、網膜疾患を治療する重要な薬物であることが示されている。

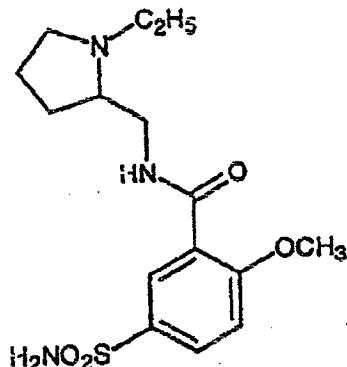
## 【0009】

## 【発明の実施の形態】

## I. 製剤の調製方法

本発明では、精神抑制剤クロザピン、スルピリドおよび必要な賦形剤を含む新たな抗緑内障眼用製剤を提示する。クロザピン、スルピリドは治療のため各種緩衝液、希釈剤、潤滑剤、安定剤、粘着剤などを加えることができ、アルカリ性無機酸でpHを調整し、眼用軟膏、眼用溶液を作製する。

【0010】本発明のクロザピンとスルピリドを眼用軟膏、眼用溶液などの眼用製剤に調製し、乳化処理したクロザピン眼用製剤は乳化処理されていない同一成分の眼用製剤と全く同じ動物眼圧低下作用を有する。適用する



式2：スルピリドの構造式

動物はおもに哺乳類とし、投与量は症状に応じて調整する。通常は毎回1~3滴、1日3回とする。

【0011】一般的なクロザピンの眼用溶液の調製は、先ずクロザピンを0.9%の塩化ナトリウム溶液に溶かす。スルピリドはプロピレン・グリコール(PEG)と混合して、無機酸でpHを調整し、安定剤を加えるか、または乳化した後安定剤を加える。本発明はクロザピンとスルピリドを含む抗緑内障薬学的物製剤であり、必要に応じて緑内障治療を目的とした眼用溶液または眼用軟膏製剤に調製することができる。眼用溶液は塩化ナトリウム、ホウ酸、アルカリ性無機酸、硫酸ナトリウムなどで等張溶液とするか、アルカリ性無機酸でpH 7.4とした磷酸緩衝液とする。使用するアルカリ性無機酸はNa<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>とする。必要時には安定剤または菌抑制剤を添加することもできる。安定剤にはハイドロキシプロピル・β-シクロデキシトリン、カルボキシメチル・セルロースを、菌抑制剤にはクロルブタノールを使用できる。眼用軟膏製剤において採用する基剤は眼に刺激を与えないワセリン、鉛物油、無水羊脂を使用する。

## 【0012】II. 薬理学的活性

## ・クロザピンとスルピリドの眼圧低下活性

眼圧低下活性の実験方法は、バレリー P. が1981年にOphthalmic Res. 13巻72~79頁に報告した方法を採用する。ウサギ(ニュージーランド・アルビノ・ラビット)の耳静脈に、インフュージョンポンプで1ml/分の速度で20%の低張生理食塩水を10分間注入する。両眼に0.5% alcaineを滴下した1分間後に、それぞれゆっくりと50μlの0.5%クロザピン眼用溶液と50μlのコントロール群眼用溶液を注入する。

【0013】Tono-Pen XL Tonometer(Mentor, Norwell, MA)で両眼の眼圧を測定する。測定は実験前30分、10

分、実験開始時、実験開始後10分、20分、40分、60分、80分に1回ずつ行う。その後は30分置きにこの測定方法を繰り返す。その他動物群は乳化した0.5%クロザピン眼用溶液50μlと20%スルピリド眼用溶液50μlに変更して投与し、上記の実験を繰り返す。得られた眼圧回復曲線は右に移動し、且つコントロール溶液に比べて低く、これは当該薬物に眼圧低下活性があることを示している。

【0014】〔結果〕眼圧は緑内障の重要なファクターであり、眼圧低下活性を持つ薬物は緑内障の治療に応用できる。図1に示す通り、0.5%クロザピン溶液はコントロール溶液に比べてウサギ眼圧低下時間がより抑制されている。

【0015】図2、図3に示す通り、0.25%および0.1%のクロザピン溶液は眼圧低下反応がより穏やかとなる。スルピリドは顕著な眼圧低下反応が見られなかったが、濃度を20%まで引き上げた時、図4に示す通り顕著な眼圧低下反応が現れた。

#### 【0016】・血管拡張効果の測定

体重350～400gのモルモットを気絶させ、胸主動脈および関連の粘着組織を取り出し、当該主動脈の弓状部分を切り、すぐに生理食塩水内に入れ、2～4mmの長さに切る。当該主動脈の切片を1g張力を持つ平行フックにかけ、生理食塩水10mlを満たした器官槽に入れる。槽内の生理食塩水は塩化ナトリウム112mM、塩化カリウム5.0mM、硫酸マグネシウム1.2mM、炭酸水素ナトリウム25mM、磷酸二水素カリウム1.0mM、塩化カルシウム1.25mMおよびぶどう糖11.5mMから組成される。器官槽の温度は37°Cに維持し、95%酸素および5%二酸化炭素で充たす。

【0017】置換器(transducer)に示される力を主動脈切片の張力とする。実験前に全ての設備を生理食塩水に1時間つけておく。まず、抗αアドレナリン作用に対する測定を行う。つまり、 $10^{-6}$ Mのフェニルエフィリン(phenylephrine)がもたらす最大の筋肉収縮作用において、クロザピンによるその収縮弛緩を測定する。

【0018】グッドフライドらは、1969年 Br.J. Pharmacol. 36巻 549～560頁に、高濃度K<sup>+</sup>の非極化(depolarizing)した溶液で主動脈の収縮を惹起したと報告している。高濃度K<sup>+</sup>の非極化溶液の組成は、塩化ナトリウム17mM、塩化カリウム100mM、磷酸二水素カリウム1.0mM、塩化カルシウム1.25mM、炭酸水素ナトリウム25mM、硫酸マグネシウム1.2mM、ぶどう糖11.5mMである。高濃度K<sup>+</sup>の非極化溶液で最大に収縮した状態の器官槽にクロザピンを入れ、その収縮作用の減少を測定する。

【0019】〔結果〕血管拡張効果の測定結果は、図5に示す通り、クロザピンの濃度が増加するにともない、フェニルエフィリンが誘発した収縮を有効的に抑制できることを示している。クロザピンのIC<sub>50</sub>値は $2 \times 10^{-8}$ Mと推計される。クロザピンはさらに高濃度K<sup>+</sup>の非極化溶液が誘発した収縮も抑制でき、マグネシウム誘発の累積収縮効果を抑制している。図6に示す通り、IC<sub>50</sub>値はフェニルエフィリンが誘発した収縮をクロザピンが抑制していることを示している。

【0020】・クロザピンによる眼球血流増加  
眼球血流増加の実験モデルは、Chiou, G.C.Y.らが1993年 J. Ocular Pharmacol. 第9巻179～185頁に報告した方法を採用する。体重2.5～3.0kgのニュージーランド種白ウサギを選び、35mg/kg ケタミンおよび5mg/kg キシラジンを筋肉に注射して麻酔を施し、1時間後からは半分の量で麻酔を維持する。右頸動脈から左心室にカテーテルを入れ、有色微粒子 (Colored microspheres、直径15μm) を注射し、且つ股動脈にも挿管し、血液を収集する。0.1%および0.25%のクロザピン溶液または溶媒を局部的に眼に点滴し、高眼圧のウサギ眼球血流を開始時、30分、60分、120分後にそれぞれ有色微粒子で測定する。各測定において有色微粒子を注入した1分後に股動脈から血液標本を採取して参考値とする。血液標本はヘパリンを含む試験管に収集し、体積を記録する。最後の有色微粒子を注射し、最終の血液標本を収集したあと、動物を犠牲にし、その眼球の網膜、脈絡膜、虹彩、および毛様体を観察する。

【0021】標本の処理過程と有色微粒子の計算方法は米国 E-Z Trac 社が提供したものである。組織標本は小型の遠心分離管 (microfuge tube) に入れ、組織 (血液) 消化試薬Iを加える。栓をきつくしめて15分間で95°Cに加熱し、バイブレーターで30秒震とうする。その後も組織標本が完全に溶解するまで加熱と震とうを繰り返す。組織がまだ熱い時に組織 (血液) 消化試薬IIを加えて、再度蓋をして震とうする。その後遠心分離を行い、有色微粒子を底に沈殿させる。上澄み液を取り除き、ペレットを再度正確な量の有色微粒子計測試薬に懸濁させ、血球計数器で異なった色の有色微粒子数を計算する。

【0022】血球溶解試薬を血液標本に入れたあと、震とうし、低回転速度で30分間遠心分離にかけ、上澄み液を除去し、組織 (血液) 消化試薬Iを加え、その後は前述の組織標本測定と同じ方法で処理し、有色微粒子数を計算する。特定の時間におけるいかなる組織の血流も、以下の方程式で計算する。

$$Qm = (Cm \times Qr) / Cr$$

Qm: 組織の血流、単位はμl/分/mg組織

Cm: 1mg組織当たりの有色微粒子総数

Qr: 血液標本の流速、単位はμl/分

Cr: 参照血液標本の有色微粒子総数

【0023】〔結果〕表1に示す通り、眼球の網膜、脈絡膜、虹彩および毛様体内血流は0.1%、0.25%、0.5%のクロザピン濃度に係わらず、30分～180分において有意義な眼球血流の増加現象が見られた。

## 【0024】

【表1】

クロザビンによる眼球血流増加

組 織	グループ	血流 ( $\mu\text{L}/\text{分}/\text{mmHg}$ )				
		0分	30分	60分	120分	180分
虹 彩	C	0.61±0.01	0.54±0.01	0.57±0.02	0.50±0.05	0.52±0.07
	0.1%	0.59±0.03	0.67±0.02*	0.98±0.08	0.77±0.05	0.56±0.04*
	0.25%	0.57±0.02	0.72±0.02	1.11±0.08*	1.46±0.13*	0.72±0.05*
毛 様 体	C	0.60±0.01	0.48±0.02	0.50±0.01	0.44±0.03	0.45±0.04
	0.1%	0.59±0.02	0.67±0.04	1.27±0.02	0.91±0.10	0.52±0.01*
	0.25%	0.58±0.01	0.71±0.02*	1.27±0.04*	1.37±0.06*	0.77±0.01*
網 膜	C	0.058±0.002	0.050±0.002	0.062±0.001	0.050±0.002	0.051±0.001
	0.1%	0.056±0.001	0.060±0.002	0.078±0.004	0.059±0.001	0.049±0.002
	0.25%	0.060±0.002	0.065±0.005*	0.152±0.010*	0.075±0.014*	0.058±0.002*
脈 絡 膜	C	3.22±0.07	3.41±0.09	3.16±0.11	3.14±0.11	2.16±0.10
	0.1%	3.15±0.02	4.18±0.36	4.90±0.33	3.16±0.09	2.14±0.03
	0.25%	3.10±0.01	4.98±0.26*	6.04±0.19*	4.41±0.31*	2.70±0.13*

(注) C: コントロール群。

## 【0025】

## 【実施例】

## 【実施例1】

0.5 %クロザビン眼用溶液

0.5 %クロザビン、0.9 %塩化ナトリウム、稀磷酸水素二ナトリウム水溶液、2.5 %ヒドロキシプロピル、 $\beta$ -シクロデキシトリン、カルボキシメチルセルロース

上記成分を均一に混合したあと、涙過、滅菌を行い、眼用溶液を調製する。当該眼用溶液は穏やかなウサギ眼圧(IOP)低下反応を示した。かつ30~180分において有意義な眼球血流増加が見られた。

## 【実施例2】

20%スルピリド眼用溶液

20%スルピリド、プロピレングリコール(20%)、0.9%塩化ナトリウム

上記成分を均一に混合したあと、涙過、滅菌を行い、眼用溶液を調製する。

## 【0026】【実施例3】

0.25%クロザビン眼用溶液

0.25%クロザビン、0.9 %塩化ナトリウム、稀磷酸

上記成分を均一に混合したあと、涙過、滅菌を行い、眼用溶液を調製する。当該眼用溶液はさらに穏やかなウサギ眼圧(IOP)低下反応を示した。

## 【実施例4】

0.1 %クロザビン眼用溶液

0.1 %クロザビン、0.9 %塩化ナトリウム、稀磷酸  
上記成分を均一に混合したあと、涙過、滅菌を行い、眼用溶液を調製する。当該眼用溶液はさらに穏やかなウサギ眼圧(IOP)低下反応を示した。

## 【0027】

【発明の効果】本発明では、クロザビンまたはスルピリド、および必要な賦形剤を含む新たな抗緑内障眼用製剤を提示し、本発明において初めて眼用製剤を調製し、動物眼圧を低下させるという治療効果が得られた。副作用が少ないのみならず、その他の精神抑制剤で無効であった患者に使用して、その有効性を発現することができる。

## 【図面の簡単な説明】

【図1】0.5 %クロザビンによるウサギの眼圧低下反応の態様を示すグラフである。

【図2】0.25%クロザビンによるウサギの眼圧低下反応の態様を示すグラフである。

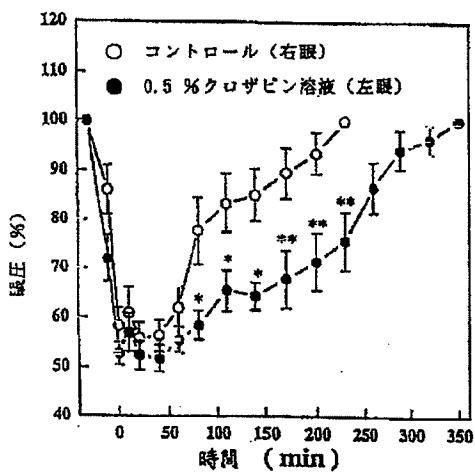
【図3】0.1 %クロザビンによるウサギの眼圧低下反応の態様を示すグラフである。

【図4】20%スルピリドによるウサギの眼圧低下反応の態様を示すグラフである。

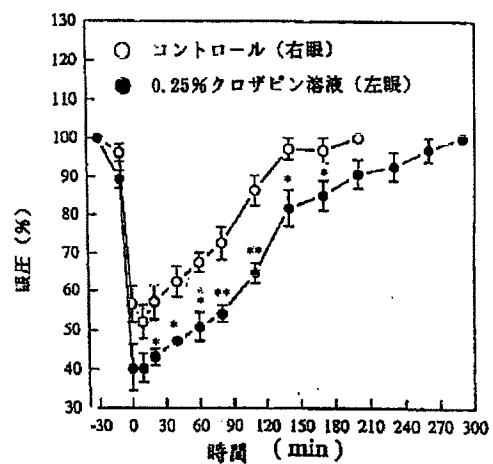
【図5】クロザビンによるフェニルエフィリンの抑制率を示すグラフである。

【図6】クロザビンによるフェニルエフィリンの抑制率を示すグラフである。

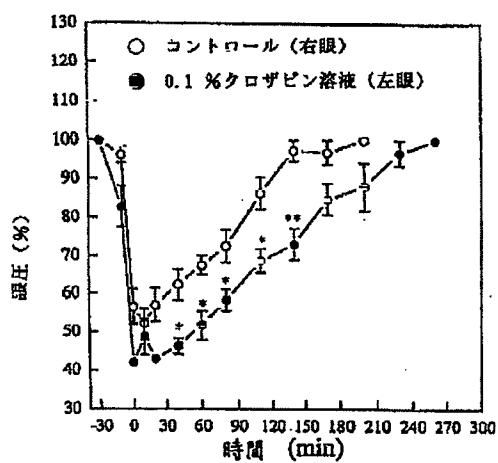
【図1】



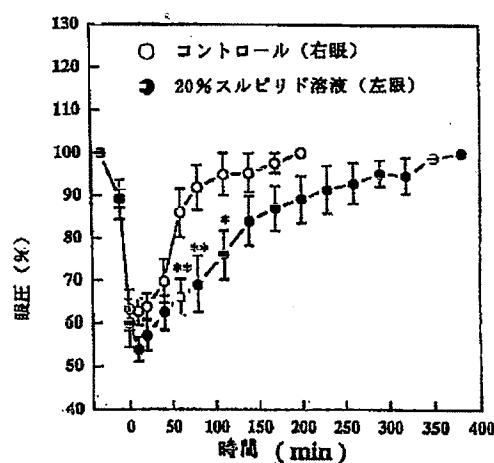
【図2】



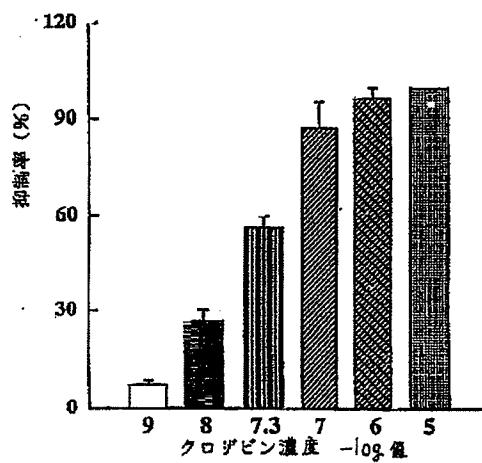
【図3】



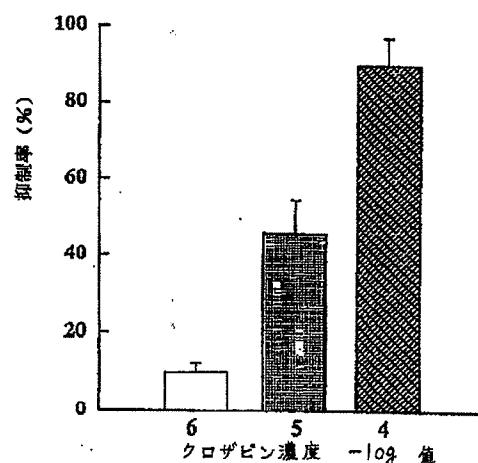
【図4】



【図5】



【図6】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6  
C 07 D 243/38

識別記号

F I  
C 07 D 243/38